

## ΠΑΡΟΔΙΚΗ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗΣ ΣΕ ΟΞΥ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΕΕ- ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ελένη Κρασνίκοβα MD<sup>1,2</sup>, Αικατερίνη Θεοδώρου MD<sup>2</sup>, Βασιλική Πετεινήλλη-Κότσαλη MD<sup>2</sup>, Γεωργία Καλούδη MD<sup>2</sup>, Μαρία Μαΐλη MD<sup>2</sup>, Μαρία Χονδρογιάννη MD<sup>2</sup>, Χρύσα Αρβανίτη MD<sup>2</sup>, Κωνσταντίνος Μελάνης MD<sup>2</sup>, Ιωάννα Τσαντζαλή MD<sup>2</sup>, Γεωργία Παπαγιαννοπούλου MD<sup>2</sup>, Γεώργιος Τσιβγούλης MD<sup>2,3</sup>, Ελένη Μπακόλα, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

<sup>2</sup> Β' Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

<sup>3</sup> Department of Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, United States of America

### Περίληψη

Ασθενής 59 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης υπό αγωγή με αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) εμφάνισε αιφνιδίως δυσarthρία και αριστερή ημιπάρεση στα πλαίσια οξέος ισχαιμικού εμφράκτου και αντιμετωπίστηκε με χορήγηση ενδοφλέβιας θρομβολυτικής με αλτεπλάση. Λίγο πριν την ολοκλήρωση της έγχυσης της θρομβολυτικής αγωγής η ασθενής εμφάνισε παροδική αιμοδυναμική αστάθεια με βραδυκαρδία και εκσεσημασμένη υπόταση που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με ενδοφλέβια χορήγησης ατροπίνης, υγρών και αγγειοσυσπαστικών. Ο έλεγχος για στοματογλωσσικό αγγειοοίδημα ήταν αρνητικός. Η παροδική αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη θεραπεία με αλτεπλάση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που λαμβάνουν α-MEA υποδηλώνει αγγειοδιαστολή λόγω της συσσώρευσης της βραδυκινίνης, τελικού προϊόντος ενός καταρράκτη πρωτεολύσεων πυροδοτούμενου από την αλτεπλάση που μπορεί επίσης να προκαλέσει σε κάποιες περιπτώσεις στοματογλωσσικό αγγειοοίδημα. Η παρούσα περιγραφή περιστατικού αναδεικνύει αυτή την σπάνια επιπλοκή και αναλύει υποκείμενους μηχανισμούς και τρόπους αντιμετώπισης.

**Λέξεις ευρετηρίου:** ισχαιμικό εγκεφαλικό, αλτεπλάση, αιμοδυναμική αστάθεια, βραδυκινίνη, αγγειοοίδημα

## TRANSIENT CARDIOVASCULAR INSTABILITY DURING INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE – CASE REPORT

Eleni Krasnikova MD<sup>1,2</sup>, Aikaterini Theodorou MD<sup>2</sup>, Vassiliki Peteinelli-Kotsali MD<sup>2</sup>, Georgia Kaloudi MD<sup>2</sup>, Maria Maili MD<sup>2</sup>, Maria Chondrogianni MD<sup>2</sup>, Chryssa Arvaniti MD<sup>2</sup>, Konstantinos Melanis MD<sup>2</sup>, Ioanna Tsantzali MD<sup>2</sup>, Georgia Papagiannopoulou MD<sup>2</sup>, Georgios Tsivgoulis MD<sup>2,3</sup>, Eleni Bakola, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, General Hospital of Volos, "Achilopouleio"

<sup>2</sup> Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Attikon" Hospital, Athens

<sup>3</sup> Department of Neurology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, United States of America

### Abstract

A 59-year-old woman on antihypertensive treatment with Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) inhibitor was transferred to our hospital with acute onset dysarthria and left hemiparesis due to acute ischemic stroke. Before the end of treatment with intravenous alteplase infusion, she developed transient bradycardia with subsequent severe hypotension without orolingual angioedema and was treated successfully with fluids and vasopressors without any neurological deterioration. Transient hemodynamic instability during or right after alteplase treatment in acute ischemic stroke patients pretreated with ACE inhibitors may be caused by vasodilatation due to bradykinin accumulation induced by tissue plasminogen activator. This very uncommon complication may also be accompanied by orolingual angioedema. The present case report highlights potential underlying mechanisms and suggested approaches.

**Key words:** cerebral infarction, alteplase, bradykinin, hemodynamic instability

## Εισαγωγή

Η ενδοφλέβια (ΕΦ) θρομβόλυση με αλτεπλάση (ιστικό ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου- rtPA) αποτελεί την ενδεδειγμένη, ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση του οξέος ισχαιμικού Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ) εντός 4,5 ωρών από την έναρξη συμπτωμάτων [1]. Η χορήγηση της θρομβολυτικής αγωγής θα πρέπει να γίνεται ταυτοχρόνως με παρακολούθηση των ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, οξυμετρία) προκειμένου να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν έγκαιρα ενδεχόμενες επιπλοκές της θεραπείας.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε μία ασθενή με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ που έλαβε ΕΦ θρομβόλυση και παρουσίασε προ της ολοκλήρωσης έγχυσης του φαρμάκου παροδική αιμοδυναμική αστάθεια με σημαντική αρτηριακή υπόταση και βραδυκαρδία.

## Παρουσίαση περιστατικού

Γυναίκα 59 ετών με ατομικό αναμνηστικό αρτηριακής υπέρτασης υπό αγωγή με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (περινδοπρίλη) διακομίσθηκε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών με αιφνίδια έναρξης αριστερή ημιπάρεση, ημιπαισθησία και δυσarthρία (NIHSS 10) από 90 λεπτών. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξε οξεία παθολογία. Διενεργήθηκε ενδοφλέβια θρομβόλυση (ΕΦΘ) 120 λεπτά από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ταυτοχρόνως με τη κλινική βελτίωση της νευρολογικής της σημειολογίας η ασθενής εμφάνισε σταδιακή πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δέκα λεπτά προ ολοκλήρωσης της ΕΦΘ κι ενώ ήταν πλέον ασυμπτωματική, παρουσίασε σημαντική βραδυκαρδία (32 σφύξεις/λεπτό) και υπόταση (54/32mmHg) που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης, φυσιολογικού ορού και αγγειοσπαστικών (νοραδρεναλίνης). Η ασθενής ελήχθη άμεσα για στοματογλωσσικό αγγειοίδημα, το οποίο και αποκλείστηκε. Το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς που διενεργήθηκε επίσης άμεσα δεν ανέδειξε παθολογία και οι αξονικές τομογραφίες και αγγειογραφίες που ακολούθησαν (αξονική θώρακος, κοιλίας, αγγειογραφία αορτής) απέκλεισαν το ενδεχόμενο αιμορραγίας ή διαχωρισμού.

Η μαγνητική τομογραφία της ασθενούς που διενεργήθηκε τη δεύτερη μέρα της νοσηλείας της ήταν αρνητική για οξύ ισχαιμικό έμφρακτο ως επί αποφευχθέντος ισχαιμικού ΑΕΕ (averted stroke) μετά από επιτυχή ΕΦ θρομβόλυση. Μετά από πενήμερη νοσηλεία η ασθενής εξήλθε σε άριστη κλινική κατάσταση (NIHSS 0).

## Συζήτηση

Στις επιπλοκές της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης στο οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ περιλαμβάνονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αιμορραγικές εκδηλώσεις. Η εμφάνιση αναφυλακτικής αντίδρασης με αιμοδυναμική

αστάθεια ή/και στοματογλωσσικό αγγειοίδημα είναι αρκετά σπάνια (2%), αλλά αποτελεί δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή [1] και είναι συχνότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή με αναστολές μετατρεπτικού ενζύμου αγγιοτενσίνης και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγιοτενσίνης II [2].

Η παροδική αιμοδυναμική αστάθεια και το αγγειοίδημα είναι επακόλουθα αγγειοδιαστολής και αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας λόγω δράσης ενός αγγειοδιασταλτικού πεπτιδίου, της βραδυκινίνης. Η βραδυκινίνη είναι το τελικό αποτέλεσμα ενός καταρράκτη πρωτεολύσεων που μπορεί να λάβει χώρα κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης με αλτεπλάση [3] (εικόνα 1). Ο καταρράκτης των πρωτεολύσεων ξεκινά με τη μετατροπή του πλάσμινογόνου σε πλάσμινη από την αλτεπλάση, η οποία με τη σειρά της διασπά την προκαλιικρεΐνη σε καλλιικρεΐνη [4]. Η καλλιικρεΐνη τελικά υδρολύει το κινινογόνο υψηλού μοριακού βάρους στο πλάσμα σε βραδυκινίνη [5], η οποία συνδεόμενη με τους υποδοχείς βραδυκινίνης τύπου B2 στα τοιχώματα των αγγείων προκαλεί τη διαστολή τους. Υπεύθυνο για την αποδόμηση της βραδυκινίνης είναι το μετατρεπτικό ένζυμο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολές μετατρεπτικού ενζύμου και στους οποίους χορηγείται αλτεπλάση η αποδόμηση της βραδυκινίνης είναι αργή με αποτέλεσμα την παρατεταμένη δράση της καθώς αυτή συσσωρεύεται [6].

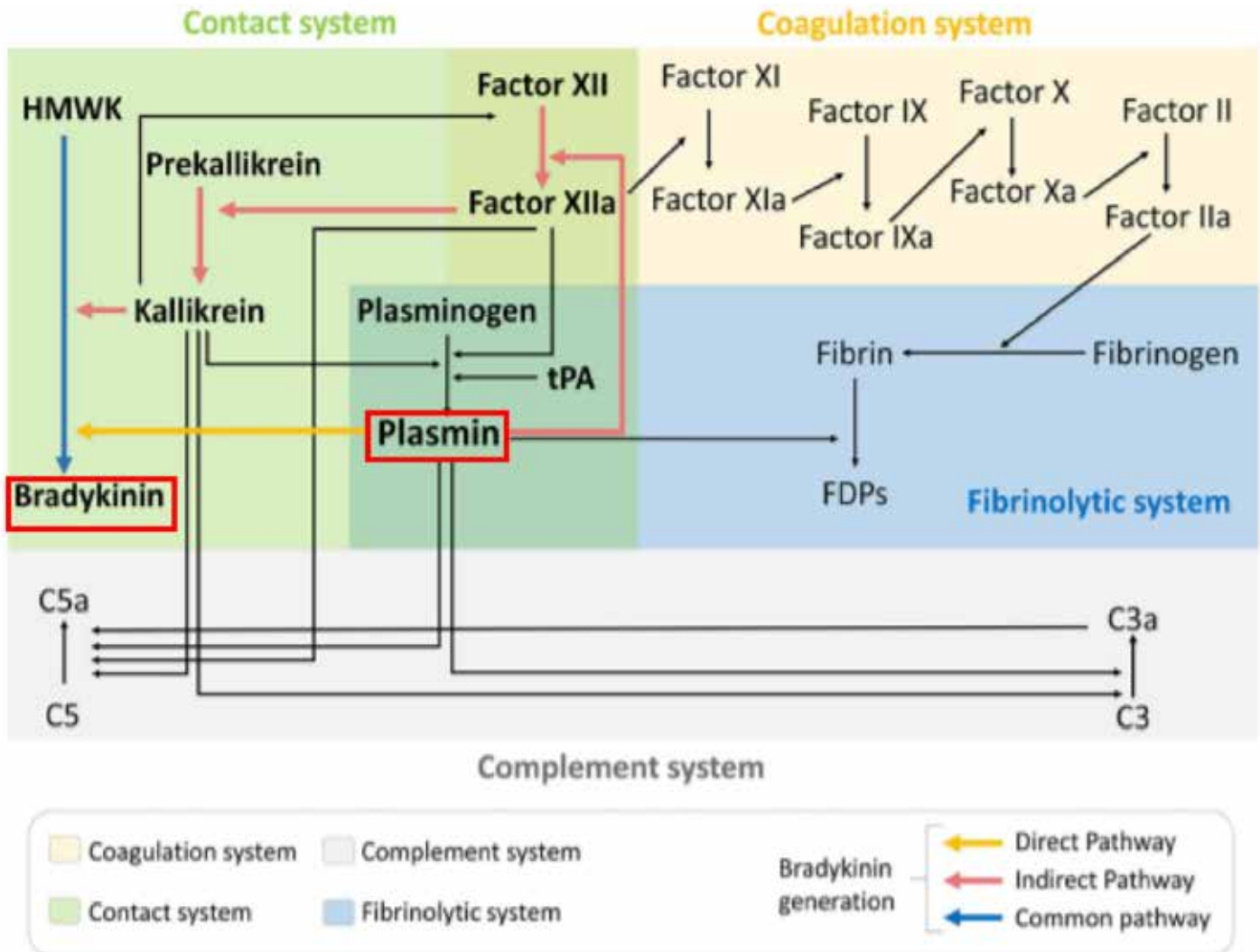
Σε μεγάλη σειρά 923 ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια θρομβόλυση με αλτεπλάση το αγγειοίδημα ως αποτέλεσμα της δράσης της βραδυκινίνης εμφανίστηκε 15 έως 105 λεπτά μετά την έναρξη της θρομβολυτικής αγωγής με έναν μέσο χρόνο τα 70 λεπτά [7]. Και στην περίπτωση της ασθενούς που παρουσιάζουμε η παροδική αιμοδυναμική αστάθεια ως αποτέλεσμα της αγγειοδιαστολής που προκάλεσε η συσσώρευση της βραδυκινίνης εμφανίστηκε 50 λεπτά μετά την έναρξη της θρομβολυτικής αγωγής.

Επίσης στην ίδια μελέτη φάνηκε η συσχέτιση του στοματογλωσσικού αγγειοοιδήματος με έμφρακτο στη νήσο του Reil. Αυτό είχε ήδη διαφανεί και σε παλαιότερη μελέτη [2] με υψηλό σχετικό κίνδυνο εμφάνισης στοματογλωσσικού αγγειοοιδήματος σε οξύ ισχαιμικό έμφρακτο της νήσου του Reil και του μετωπιαίου λοβού προσθίως της σχισμής του Sylvius.

Είναι γνωστό ότι η νήσος του Reil σχετίζεται με τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Δομικές βλάβες όπως ισχαιμικά ή αιμορραγικά ΑΕΕ ή ηλεκτροφυσιολογικές αλληλαγές στην περιοχή στα πλαίσια επιληπτικών κρίσεων μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές καρδιακές δυσλειτουργίες έως και ξαφνικό θάνατο [8]. Στην ασθενή μας, καθώς επρόκειτο για αποφευχθέν έμφρακτο, δεν ανεδείχθη ισχαιμική βλάβη στην εν λόγω περιοχή.

Η διάρκεια της δράσης της βραδυκινίνης κατά τη χορήγηση της αλτεπλάσης εξαρτάται από το ρυθμό παραγωγής της καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι μόλις 17 δευτερόλεπτα [6]. Συνεπώς και η αιμο-

**Εικόνα 1.** Καταρράκτης πρωτεολύσεων πυροδοτούμενος από ιστικό ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου (rtPA) (τροποποιημένο από *Gauberti, M.et al., 2018*)



HMWK : υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο, Bradykinin : βραδυκίνη, Prekallikrein: προκαλλικρεΐνη, Kallikrein: καλλικρεΐνη, Plasminogen: πλάσμινογόνο, Plasmin: πλάσμίνη, tPA: ιστικός ενεργοποιητής των πλάσμινογόνου, fibrin:ινώδες, fibrinogen: ινωδογόνο, FDPs: προϊόντα αποδόμησης ινώδους

δυναμική αστάθεια που προκαλείται είναι παροδική όπως στην περίπτωση που παρουσιάζουμε και ενίοτε αυτοπεριοριζόμενη [9].

### Συμπέρασμα

Κατά τη διάρκεια της ΕΦ θρομβόλυσης οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να καταγράφονται λεπτομερώς και συνεχώς τα ζωτικά τους σημεία, ώστε στην περίπτωση αιμοδυναμικής αστάθειας να γίνεται άμεση παρέμβαση. Η πρώτη ενέργεια στην εμφάνιση αιμοδυναμικής αστάθειας θα πρέπει είναι πάντα ο έλεγχος βατότητας του αεραγωγού, ο αποκλεισμός δηλαδή στοματογλωσσικού αγγειοιδήματος

ως αποτέλεσμα εκσεσημασμένης αγγειοδιαστολής προκαλούμενης από τη συσσώρευση βραδυκίνης. Η δεύτερη ενέργεια είναι η άμεση χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών. Τέλος, η θεραπευτική αντιμετώπιση στοματογλωσσικού αγγειοιδήματος κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας θρομβόλυσης συνοψίζεται στον πίνακα 1 [10-13]. Ειδική αναφορά θα πρέπει να γίνει σε φάρμακα που στοχεύουν ειδικά στη παθοφυσιολογία του αγγειοιδήματος όπως είναι η ικατιβάντη (icatibant) ως εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα βραδυκίνης τύπου 2 και ο αναστολέας της C1-εστεράσης.

**Πίνακας 1.** Αντιμετώπιση στοματογλωσσικού αγγειοοιδήματος κατά τη χορήγηση ΕΦ rtPA**ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ**

- Διατήρηση αεραγωγού
- Ενδοτραχειακή διασωλήνωση μπορεί να μην είναι απαραίτητη αν το οίδημα περιορίζεται στο πρόσθιο τμήμα γλώσσας και στα χείλη
- Αν το οίδημα είναι σε λάρυγγα, υπερώα, έδαφος στοματικής κοιλότητας ή στον ρινοφάρυγγα και επιδεινώνεται ταχέως (μέσα σε 30min) → υψηλού κινδύνου → πιθανώς αναγκαία η διασωλήνωση
- **Διακοπή** ΕΦ αλητεπλάσης
- **Απαγορεύεται** η χορήγηση ACEIs, ARBs

**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

- Χορήγηση Solucortef 100mg iv (υδροκορτιζόνη), εναλλακτικά Solumedrol 125mg iv (μεθυλπρεδνιζολόνη)
- Χορήγηση Fenistil 4mg iv (1 amp σε 100ml N/S 0,9%)
- Αν επιδείνωση αγγειοοιδήματος → αδρεναλίνη (1mg/ml) im στο μηρό σε δόση 0,3-0,6ml [Εναλλακτικά νεφελοποίηση 0,5ml (1/2 amp) αδρεναλίνης]
- Icatibant (Fyrazyr)\* 3ml (30mg) σε προγεμισμένη σύριγγα sc. στην κοιλιακή χώρα  
Αν χρειαστεί: 2<sup>η</sup> χορήγηση μετά από 6h (προσοχή: όχι πάνω από 3 ενέσεις /24ωρο)
- Αναστολέας C1-εστεράσης (Berinert) (20IU/kg) ΕΦ, αργή έγχυση 4ml/min

\* Εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα βραδυκινίνης τύπου B2.

**Βιβλιογραφία**

- [1] Τσιβγούλης Γ., Μήτσογλου Α., Φλαμουρίδου Μ., Τσακαλδήμη Σ., Ντάλος Π., Χαραλαμπίδης Κ. και συν. Ενδοφλέβια θρομβόλυση στο οξύ ισχαιμικό: ΑΕΕ από την θεωρία στην πράξη. Ειδική έκδοση του περιοδικού Νευρολογία, Τόμος 21 – Τεύχος 5, Ειδική έκδοση 1, Δεκέμβριος 2012, σελ.17,24.
- [2] Hill MD, Lye T, Moss H, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Green TL, Kenney C, Cole-Haskayne A, Buchan AM. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*. 2003;60:1525-1527.
- [3] Gauberti M, Potzaha F, Vivien D, Martinez de Lizarrondo S. Impact of Bradykinin Generation During Thrombolysis in Ischemic Stroke. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:195.
- [4] Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissue plasminogen activator treatment: an in vitro experimental approach. *Stroke* 33: 1712-1716, 2002.
- [5] Kaplan AP, Joseph K, Shibayama Y, et al. Bradykinin formation. Plasma and tissue pathways and cellular interactions. *Clin Rev Allergy Immunol* 16:403-429,1998.
- [6] Ferreira SH, Vane JR. The disappearance of bradykinin and eledoisin in the circulation and vascular beds of the cat. *Br J Pharmacol Chemother* 30: 417-424, 1967.
- [7] Myslimi F, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, et al. Orolingual Angioedema During or After Thrombolysis for Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2016;47(7):1825-1830.
- [8] Oppenheimer S, Cechetto D. The Insular Cortex and the Regulation of Cardiac Function. *Compr Physiol*. 2016;6(2):1081-1133.
- [9] Kageyama T, Okanoue Y, Takai R, Suenaga T. Cardiovascular Instability Preceded by Orolingual Angioedema after Alteplase Treatment. *Intern Med*. 2016;55(4):409-412.
- [10] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction in *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441]. *Stroke*.2019;50(12):e344-e418.
- [11] Cheong E, Dodd L, Smith W, Kleinig T. Icatibant as a potential treatment of life-threatening alteplase-induced angioedema. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(2):e36-e37.
- [12] Pahs L, Droege C, Kneale H, Pancioli A. A novel approach to the treatment of orolingual angioedema after tissue plasminogen activator administration. *Ann Emerg Med*. 2016;68(3):345-348.
- [13] Riha HM, Summers BB, Rivera JV, Van Berkel MA. Novel therapies for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A systematic review of current evidence. *J Emerg Med*. 2017;53(5):662-679.